⑲ 日本国特許庁（JP）　　⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報（A）　　昭56—90067

⑤Int. Cl.³	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 237/32		7431—4C
239/91		6670—4C
241/42		7431—4C
// A 61 K 31/505	AAH	6617—4C
	ABE	6617—4C

⑬公開　昭和56年(1981)7月21日

発明の数　1
審査請求　未請求

（全 4 頁）

⑭新規複素環置換フェニル酢酸誘導体

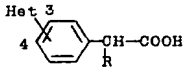
⑳特　　願　昭54—165584
㉒出　　願　昭54(1979)12月21日
㉑発 明 者　越中栄一
勝山市旭町２丁目６—３
㉑発 明 者　小川信男
勝山市旭町２丁目６—５
㉑発 明 者　山岸輝里
勝山市旭町２丁目５—44
㉑発 明 者　加藤日出男
勝山市元町１丁目11—27
㉑出 願 人　北陸製薬株式会社
勝山市立川町１丁目３—14

明　細　書

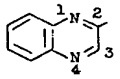
1 発明の名称　新規複素環置換フェニル酢酸誘導体

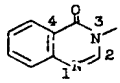
2 特許請求の範囲

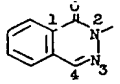
一般式

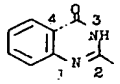


（式中、Rは水素原子もしくはメチル基を表わし、Hetはフェニル基の3位又は4位に結合している複素環基を表わし、複素環基としては下記のいずれかを表わす。


キノキサリン—2—イル


キナゾリン—4—オン—3—イル


フタラジン—1—オン—2—イル

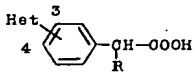

キナゾリン—4—オン—2—イル）

で示される新規な複素環置換フェニル酢酸誘導体、およびその薬理学的に許容しうる塩類。

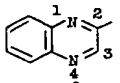
3 発明の詳細な説明

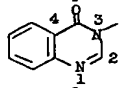
本発明は新規な複素環置換フェニル酢酸誘導体、およびその薬理学的に許容しうる塩類に関するものである。

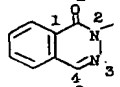
更に詳しく言えば、本発明は一般式（Ⅰ）

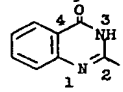

（Ⅰ）

（式中、Rは水素原子もしくはメチル基を表わし、Hetはフェニル基の3位又は4位に結合している複素環基を表わし、複素環基としては下記のいずれかを表わす。


キノキサリン—2—イル


キナゾリン—4—オン—3—イル


フタラジン—1—オン—2—イル

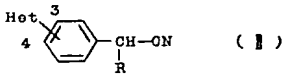

キナゾリン—4—オン—2—イル）

で示される新規な複素環置換フェニル酢酸誘導体、およびその薬理学的に許容しうる塩類に関する。

これまで数多くの消炎鎮痛剤が開発研究されてきたが、薬効、副作用の点等になお種々の改善されるべき問題が残されている。本願発明者等は消炎鎮痛作用の優れた医薬品を見いだすべく鋭意研究した結果、前記一般式（Ⅰ）で示される複素環置換フェニル酢酸誘導体、およびその塩類が優れた消炎鎮痛作用を有しており、医薬として極めて有利であることを見い出し本発明に到達した。

一般式（Ⅰ）で示される複素環置換フェニル酢酸誘導体は種々の方法により製造することができる。

本発明に係る化合物の製造方法の第一の様式によれば前記一般式（Ⅰ）の化合物は一般式（Ⅱ）

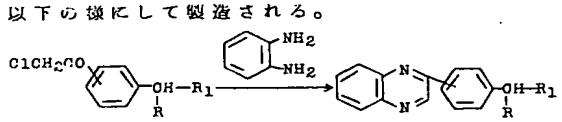


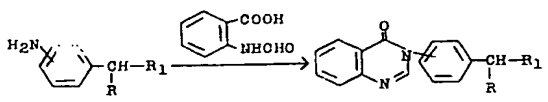
（Ⅱ）

酸あるいは硫酸等を、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム，水酸化カリウム等の水溶液もしくは含水有機溶媒を用いて、加熱することにより、好ましくは／２０～／４０°で加熱することにより実施することができる。

前記一般式（Ⅰ）で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩類としては、アルカリ金属、たとえばナトリウム，カリウム，アルカリ土類金属、たとえばカルシウム，マグネシウム、又はアルミニウム等が挙げられる。

尚、本発明の出発原料である一般式（Ⅱ）で示されるニトリル化合物および一般式（Ⅲ）で示されるアミド化合物も又新規な化合物であり、以下の様にして製造される。

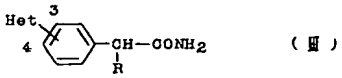




（式中、Ｒおよび Het は前述と同意義を表わす。）で示されるニトリル化合物を加水分解することによって製造される。

加水分解はそれ自体公知の方法で、酸又はアルカリを用いて行われ、酸性加水分解には塩酸あるいは硫酸等を、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液もしくは含水有機溶媒を用いて、加熱することにより、好ましくは／２０～／４０°で加熱することにより実施することができる。

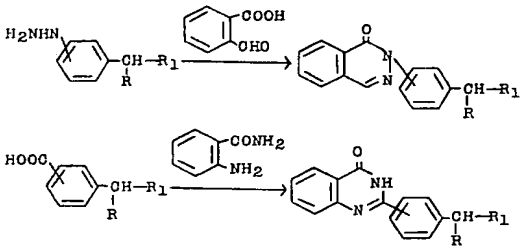
本発明に係る化合物の製造方法の第二の様式によれば前記一般式（Ⅱ）の化合物は一般式（Ⅲ）



（Ⅲ）

（式中、Ｒおよび Het は前述と同意義を表わす。）で示されるアミド化合物を加水分解することによって製造される。

加水分解は第一の様式の場合と同様、酸又はアルカリを用いて行われ、酸性加水分解には塩



（式中、Ｒは前述と同意義を、R_1は CN あるいは $CONH_2$を表わす。）

以下、本発明を実施例によって説明する。

実施例／

α－（キノキサリン－２－イル）フェニル酢酸

α－（キノキサリン－２－イル）フェニルアセトニトリル０．２２ｇに濃塩酸６ｍｌを加え、／２０～／４０°で／時間加熱撹拌する。冷後水を加え、析出物を吸引戸取して粗生成物０．２／ｇを得る。ジオキサン－水より再結晶して、融点２３５～２４０°の淡黄色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{16}H_{12}N_2O_2$

理論値　C, 72.72 ; H, 4.58 ; N, 10.60

実験値　C, 72.55 ; H, 4.54 ; N, 10.33

実施例2

2－〔4－（キノキサリン－2－イル）フェニル〕プロピオン酸

2－〔4－（キノキサリン－2－イル）フェニル〕プロピオニトリル3.5gを用いて実施例1と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキサン－水より再結晶して、融点184～189°の淡黄緑色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{17}H_{14}N_2O_2$

理論値　C, 73.37 ; H, 5.07 ; N, 10.07

実験値　C, 73.31 ; H, 5.30 ; N, 10.05

実施例3

4－（キナゾリン－4－オン－3－イル）フェニル酢酸

4－（キナゾリン－4－オン－3－イル）フェニルアセトニトリル1.7gに濃塩酸30mlを加え、120°で30分間加熱撹拌する。冷後水を加え、析出物を吸引沪取して粗生成物1.64

gを得る。ジオキサンより再結晶して、融点284～285°の無色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値　C, 68.57 ; H, 4.32 ; N, 9.99

実験値　C, 68.32 ; H, 4.23 ; N, 9.96

実施例4

3－（キナゾリン－4－オン－3－イル）フェニル酢酸

3－（キナゾリン－4－オン－3－イル）フェニルアセトニトリル2.4gに濃塩酸30mlを加え、120°で50分間加熱撹拌する。冷後水を加え、更に水酸化ナトリウム水溶液を加えて弱酸性とし、析出物を吸引沪取して粗生成物2.3gを得る。ジオキサン－水より再結晶して、融点222～222°の無色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値　C, 68.57 ; H, 4.32 ; N, 9.99

実験値　C, 68.43 ; H, 4.35 ; N, 9.89

実施例5

2－〔4－（キナゾリン－4－オン－3－イ

ル）フェニル〕プロピオン酸

2－〔4－（キナゾリン－4－オン－3－イル）フェニル〕プロピオニトリルを用いて実施例3と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキサン－水より再結晶して、融点269～270°の無色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{17}H_{14}N_2O_3$

理論値　C, 69.38 ; H, 4.79 ; N, 9.52

実験値　C, 69.32 ; H, 4.74 ; N, 9.45

実施例6

2－〔3－（キナゾリン－4－オン－3－イル）フェニル〕プロピオン酸

2－〔3－（キナゾリン－4－オン－3－イル）フェニル〕プロピオニトリルを用いて実施例4と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキサン－水より再結晶して、融点213～214°の無色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{17}H_{14}N_2O_3$

理論値　C, 69.38 ; H, 4.79 ; N, 9.52

実験値　C, 69.59 ; H, 4.98 ; N, 9.36

実施例7

4－（フタラジン－1－オン－2－イル）フェニル酢酸

4－（フタラジン－1－オン－2－イル）フェニルアセトニトリル6.35gに濃塩酸200mlを加え、120～140°で1時間加熱撹拌する。冷後水を加え、析出物を吸引沪取して粗生成物4.8gを得る。エタノールより再結晶して、融点213～214°の無色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値　C, 68.57 ; H, 4.32 ; N, 9.99

実験値　C, 68.52 ; H, 4.37 ; N, 9.79

実施例8

3－（フタラジン－1－オン－2－イル）フェニル酢酸

3－（フタラジン－1－オン－2－イル）フェニルアセトニトリルを用いて実施例7と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキサン－水より再結晶して、融点128～129°の無色薄片状晶を得る。

元素分析値　$C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値　C, 68.57；H, 4.32；N, 9.99

実験値　C, 68.68；H, 4.55；N, 9.88

実施例9

2-〔4-(フタラジン-1-オン-2-イル)フェニル〕プロピオン酸

2-〔4-(フタラジン-1-オン-2-イル)フェニル〕プロピオニトリルを用いて実施例7と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキサン-水より再結晶して、融点181～182°の無色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{17}H_{14}N_2O_3$

理論値　C, 69.38；H, 4.79；N, 9.52

実験値　C, 69.40；H, 4.83；N, 9.30

実施例10

2-〔3-(フタラジン-1-オン-2-イル)フェニル〕プロピオン酸

2-〔3-(フタラジン-1-オン-2-イル)フェニル〕プロピオニトリル0.83gに濃塩酸2cmlを加え、120～140°で1時間

加熱撹拌。冷後、水酸化ナトリウム水溶液にて弱酸性とし、クロロホルム抽出。クロロホルム層は水洗，脱水。溶媒を留去して、淡黄色粘稠物0.85gを得る。

Mass　m/e：294(M^+)，250，249

実施例11

4-(キナゾリン-4-オン-2-イル)フェニル酢酸

4-(キナゾリン-4-オン-2-イル)フェニルアセトニトリル20gに濃塩酸30mlを加え、120～140°で30分間加熱撹拌する。冷後、水酸化ナトリウム水溶液を加えpH3とし、析出物を吸引沪取して粗生成物20gを得る。ジオキサン-水より再結晶して、融点288～290°の無色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値　C, 68.57；H, 4.32；N, 9.99

実験値　C, 68.29；H, 4.37；N, 9.74

実施例12

3-(キナゾリン-4-オン-2-イル)フ

理論値　C, 72.72；H, 4.58；N, 10.60

実験値　C, 72.45；H, 4.44；N, 10.50

ェニル酢酸

3-(キナゾリン-4-オン-2-イル)フェニルアセトニトリルを用いて実施例11と同様に処理し、得られた粗生成物をジオキサン-水より再結晶して、融点249～251°の無色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{16}H_{12}N_2O_3$

理論値　C, 68.57；H, 4.32；N, 9.99

実験値　C, 68.61；H, 4.28；N, 9.89

実施例13

3-(キノキサリン-2-イル)フェニル酢酸

3-(キノキサリン-2-イル)フェニルアセトアミド0.84gに濃塩酸30mlを加え、130～140°で1.5時間加熱撹拌する。冷後、水を加え、析出物を吸引沪取して粗生成物0.79gを得る。ジオキサン-水より再結晶して、融点182～184°の淡橙色針状晶を得る。

元素分析値　$C_{16}H_{12}N_2O_2$